

PROSIDING

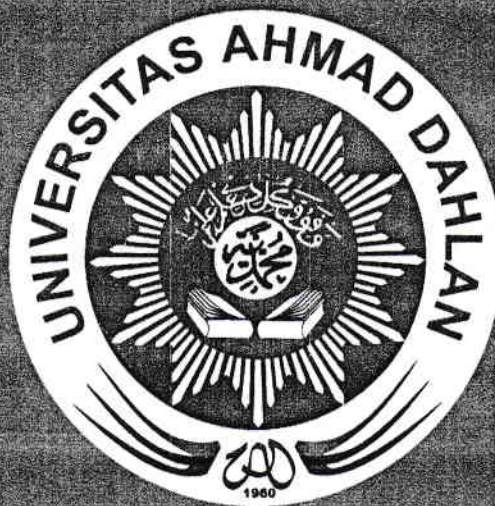
SEMINAR NASIONAL HASIL PENELITIAN

Universitas Ahmad Dahlan Yogyakarta Indonesia

9 Februari 2008

(bidang eksakta, sosial, pendidikan, dan humaniora)

ISBN : 978-979-17547-0-5



**Dipublikasikan Oleh :
Lembaga Penelitian dan Pengembangan
Universitas Ahmad Dahlan Yogyakarta
2008**

**Kajian Penggunaan *Atypical Antipsychotic* dan
Conventional Antipsychotic pada Pasien Skizoprenia
di Rumah Sakit Grhasia Yogyakarta**

**Study of Atypical Antipsychotic and
Conventional Antipsychoticon Schizophrenia patient in Ghrasia Hospital Yogyakarta**

Dyah Aryani Perwitasari, M.Si., A.Pt.
Fakultas Farmasi, Universitas Ahmad Dahlan

ABSTRACT

The research about medication pattern of schizophrenia inpatients at Ghrasia Hospital, Yogyakarta has been done. This research aimed to know medication pattern of schizophrenia inpatients Ghrasia Hospital during 2006 to 2007 , and to know the number of patients who got adverse drug event.

This research was non experimental design, which was done by descriptive non analytic method with implementation of data collecting retrospectively . Data was obtained from investigation of medical record document of schizophrenia patients during 2005 to 2007. Informations were needed from medical record are medical number of patients, name, gender and age, diagnosis, length of stay, and drugs use.

Result of the research showed there were 100 schizophrenia cases with 53 % of male inpatients and 47 % of female inpatients. Classification of schizophrenia inpatient were 4 % for age less than 20 years, 76 % for age 20 – 45 years, and 20 % for age more than 45 years. Conventional antipsychotic such as haloperidol, chlorpromazine and trifluoperazine were used in this research. Atypical antipsychotic such as risperidone and clozapine were used as combination. The number of patients who got ADE , (extrapyramidal symptom) , were 44 patients, whereas 42 patients got extrapyramidal symptom because of conventional antipsychotic. This symptom was treated by trihexyphenidil as antiparkinson.

Keywords : drug use, schizophrenia, antipsychotic

A. PENDAHULUAN

Skizoprenia adalah penyakit psikiatri yang prevalensinya mencapai 1% dari populasi penduduk dunia. Penyakit ini sangat berhubungan dengan kondisi fisik, ekonomi dan social pasien (Jablensky, 2000). Di Amerika Serikat biaya yang dihabiskan pemerintah untuk pasien skizoprenia mencapai 33 juta dolar (Rice, 1999). Sebagian besar biaya tersebut digunakan untuk merawat kekambuhan pasien (Weiden and Olfson, 1995). Prosentase kekambuhan dari penyakit skizoprenia mencapai 3,3 % (Csernansky and Schucart, 2002). *American Psychiatric Association* menyatakan bahwa antipsikotik mempunyai kemampuan untuk mencegah kekambuhan dari skizoprenia, sehingga perlu diteliti penggunaan antipsikotik sebagai *maintenance therapy* dalam jangka waktu yang lama (*American Psychiatric Association*, 1997).

Tujuan terapi jangka panjang dari pemberian antipsikotik adalah meminimalkan resiko dan mencegah kekambuhan psikosis, mengoptimalkan kondisi pasien dan meningkatkan kualitas hidup pasien (Carpenter, et al 1990). Beberapa penelitian yang terbaru menyatakan bahwa penggunaan *Atypical Antipsychotic (AP)* sangat efektif untuk mencapai tujuan terapi tersebut. *Conventional antipsychotic (CP)* juga efektif mencapai tujuan terapi skizoprenia, namun sering menimbulkan efek *extrapyramidal*

symptoms (EPS) (Gerlach, 1999). Efek ini sering timbul pada pasien yang tidak patuh minum obat CP. AP lebih banyak digunakan pada era sekarang ini, karena lebih disukai karena resiko timbulnya EPS lebih rendah daripada CP (Moller, 1993). Namun, AP lebih berisiko menimbulkan perubahan pada profil lipid dan metabolisme glukosa dan peningkatan berat badan (Sernyak et al, 2002). Efek samping yang timbul pada kedua obat ini adalah *Adverse Drug Event* (ADE), atau kejadian tidak menyenangkan yang timbul dari penggunaan suatu obat.

Sedikitnya 20 % penduduk Indonesia mengalami gangguan jiwa akibat depresi, skizoprenia, gangguan bipolar dan penyalahgunaan alkohol. Jumlah ini diperkirakan akan semakin meningkat (Anonim, 2005). Jumlah pasien penyakit jiwa di Yogyakarta sendiri semakin meningkat. Pada tahun 2004 ada 1314 pasien di RS Ghrasia dan RS Dr Sardjito Yogyakarta (Anonim, 2005). Tinjauan timbulnya EPS pada pasien skizoprenia di Indonesia terutama dengan terapi AP maupun CP jangka panjang belum tampak di Indonesia, sehingga pasien sering mengalami EPS karena ketidak patuhan pasien dalam minum obat. Penelitian ini dilakukan untuk mengkaji EPS yang muncul dari pasien skizoprenia yang mendapat CP dibandingkan dengan pasien skizoprenia yang mendapat AP. Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai panduan terapi jangka panjang untuk pasien skizoprenia dengan tercapainya tujuan terapi skizoprenia.

Penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui pola penggunaan antipsikotik pada pasien skizofrenia di RS Ghrasia Yogyakarta periode tahun 2006-2007 dan prosentase pasien yang mengalami ADE akibat penggunaan antipsikotik. Penelitian ini mempunyai kontribusi dalam pemecahan masalah pembangunan terutama yang berkaitan dengan farmakoepidemiologi. Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan oleh pihak terkait untuk membuat kebijakan yang berkaitan dengan penggunaan antipsikotik jangka panjang pada pasien skizoprenia .

B. METODE PENELITIAN

1. Desain Penelitian

Jenis penelitian merupakan penelitian non eksperimental dengan analisis data secara deskriptif dan pengambilan data dilakukan secara retrospektif.

2. Populasi Target, Populasi Terjangkau dan Sampel

Populasi target adalah semua *medical record* pasien skizofrenia di RS Ghrasia Yogyakarta. Populasi terjangkau adalah semua *medical record* pasien skizofrenia rawat inap di RS Ghrasia Yogyakarta periode 2006-2007. Sampel adalah sebagian *medical record* pada kasus skizoprenia rawat inap di RS Ghrasia Yogyakarta periode 2006-2006.

3. Teknik Pengambilan Data

Pengambilan data dilakukan berdasarkan informasi yang diperoleh dari rumah sakit bersangkutan yang berupa catatan yang ada di *medical record* pada kasus skizoprenia. Teknik Pengambilan sampel dilakukan secara random dengan melakukan pengundian.

4. Perhitungan Jumlah Sampel

Perhitungan jumlah sampel menggunakan rumus sebagai berikut

$$n = \frac{Z^2 p q N}{D^2 (N-1) + Z^2 p}$$

d : derajat ketepatan (0,05)

Z : standar deviasi normal (95%)

p : proporsi yang diperkirakan terjadi pada populasi

q : 1-p

N : besar populasi, n : besar sampel

Jumlah rekam medik dalam populasi terjangkau selama periode 2006-2007 adalah 254 sehingga jumlah sampel yang akan diambil $96,4 \approx 100$ rekam medik

5. Jalannya Penelitian

Data yang diambil dari kartu rekam medik berupa nomor rekam medik, umur, jenis kelamin, berat badan, diagnosa penyakit, riwayat penyakit, lama perawatan, antipsikotik yang digunakan, data efek samping pasien dan penanganan efek samping yang terjadi. Peneliti juga melakukan wawancara dengan dokter di RS Ghrasia untuk mengetahui penanganan ADE yang terjadi dan penyebab timbulnya ADE. Wawancara dengan dokter menggunakan konsep penelitian kualitatif yaitu dengan mengeksplorasi faktor faktor yang memacu timbulnya ADE pada pasien seperti, kondisi ekonomi pasien, ketidaktaatan pasien dan efek putus obat. Dengan menggunakan konsep penelitian kualitatif, maka tidak ada daftar pertanyaan yang diajukan karena hanya mengeksplorasi tentang faktor yang memacu timbulnya ADE pada pasien.

6. Analisis Data

Analisis secara deskriptif untuk mengetahui jenis ADE, hal-hal yang menimbulkan ADE dan penanganan ADE.

C. HASIL DAN PEMBAHASAN

Dalam pelaksanaan pencarian data di catatan rekam medis pasien, ada beberapa kesulitan yang dihadapi terutama dalam mendapatkan informasi yang lengkap berkaitan dengan pengobatan pada pasien skizofrenia. Hal ini dikarenakan kurang jelasnya penulisan jenis obat yang diberikan, penulisan dosis obat yang tidak secara keseluruhan, frekuensi pemakaian dan lama pemakaian. Namun demikian data yang diperoleh dapat dianalisis setelah dilakukan verifikasi dengan pihak yang berkompeten.

Dalam penelitian ini diperoleh data 100 pasien skizofrenia rawat inap di R.S.Ghrasia Yogyakarta.

Adapun hasil yang diperoleh setelah diolah adalah sebagai berikut :

1. Klasifikasi Pasien Skizofrenia Berdasarkan Jenis Kelamin

Klasifikasi jenis kelamin dari 100 pasien skizofrenia dapat dilihat pada tabel I berikut.

Tabel I. Klasifikasi pasien skizofrenia berdasarkan jenis kelamin di R.S.Ghrasia periode tahun 2005-2007

Jenis Kelamin	Kasus Skizofrenia	
	Jumlah	Persentase (%)
Laki – laki	53	53
Perempuan	47	47
Jumlah	100	100,00 %

Klasifikasi pasien skizofrenia berdasarkan jenis kelamin didapatkan 53 pasien skizofrenia yang diderita laki-laki, sedangkan pada perempuan sebanyak 47 pasien skizofrenia. Hal ini dapat disimpulkan bahwa pada periode tahun 2006-2007 di R.S.Ghrasia, pasien skizofrenia didominasi oleh laki-laki.

Hasil ini berbeda dengan teori yang menyatakan bahwa skizofrenia adalah sama prevalensinya antara laki-laki dan perempuan. Tetapi, dua jenis kelamin tersebut menunjukkan perbedaan dalam onset. Laki-laki mempunyai onset skizofrenia lebih awal daripada perempuan (Sadock dan Sadock, 2003).

2. Klasifikasi Pasien Skizofrenia Berdasarkan Usia

Pasien skizofrenia yang menjalani rawat inap di RS Ghrasia dapat dikelompokkan berdasarkan usia. Tabel II di bawah ini menunjukkan klasifikasi pasien skizofrenia berdasarkan usia.

Tabel II. Klasifikasi pasien skizofrenia berdasarkan usia di R.S.Ghrasia periode tahun 2006-2007

Tingkat Usia (tahun)	Kasus Skizofrenia	
	Jumlah	Persentase
< 20	4	
20 – 45	76	
> 45	20	
Jumlah	100	100,00 %

Dari gambaran tersebut sebagian besar pasien skizofrenia berada pada rentang usia dewasa atau produktif yaitu rentang usia antara 20 sampai 45 tahun sebanyak 76 pasien . Sedangkan populasi terkecil adalah pasien skizofrenia dengan kisaran usia kurang dari 20 tahun sebanyak 4 pasien dan populasi dengan kisaran usia lebih dari 45 tahun sebanyak 20 pasien. Hasil ini sesuai dengan teori yang menyebutkan bahwa skizofrenia pada umumnya baru muncul saat usia dewasa, dan sangat jarang pada masa remaja (*before puberty*) dan setelah usia 45 tahun (Goldman, 2000).

3. Jenis Skizofrenia

Jenis skizofrenia yang terdapat di RS Ghrasia tersaji dalam tabel III berikut ini :

Tabel III. Jenis skizofrenia yang terdapat di R.S.Ghrasia periode tahun 2006-2007

No.	Jenis Skizofrenia	Jumlah Pasien	Persentase
1.	Paranoid (F.20)	12	12
2.	Hebefrenik (F.20.1)	2	2
3.	Katattonik (F.20.2)	2	2
4.	Tidak terdiferensiasi (F.20.3)	75	75
6.	Residual (F.20.5)	9	9
Total		100	100 %

Tabel III menunjukkan bahwa mayoritas 75 pasien atau 75 % pasien menderita skizofrenia jenis skizofrenia tak terdiferensiasi. Hal ini kemungkinan karena gejala yang terjadi memenuhi lebih dari satu tipe atau kelompok skizofrenia.

4. Lama Perawatan Pasien Skizofrenia

Lama perawatan pasien skizofrenia dapat dilihat secara jelas pada tabel IV di bawah ini :

Tabel IV. Lama perawatan pasien skizofrenia R.S.Ghrasia periode tahun 2006-2007

No.	Lama Perawatan	Jumlah Pasien	Persentase
1.	1-10 hari	7	7
2.	11-20 hari	22	22
3.	21-30 hari	19	19
4.	31-40 hari	52	52
Total		100	100 %

Tabel V menunjukkan bahwa mayoritas 52 pasien atau 52 % pasien menginap di rumah sakit selama lebih dari 30 hari. Hal ini menunjukkan bahwa lama perawatan penderita skizofrenia sudah sebagian memenuhi standar tatalaksana dalam Standar Pelayanan Medis yang mensyaratkan lamanya perawatan minimal selama 4 minggu. Jika dibandingkan dengan penelitian Sari (2007) mengenai lama rawat inap pasien skizofrenia di rumah sakit negeri, mayoritas pasien menjalani rawat inap kurang dari 10 hari karena konsep perawatan pasien skizofrenia di rumah sakit negeri hanya menangani masa krisis atau akutnya saja, tidak sampai rehabilitasi seperti yang ada pada rumah sakit jiwa.

5. Golongan dan Jenis Obat yang Diperoleh Pasien Skizofrenia

Golongan dan jenis obat yang diterima pasien penting untuk diperhatikan karena akan mempengaruhi kesembuhan pasien serta untuk mengetahui kesesuaian antara keluhan dan diagnosa dengan pengobatan yang diberikan. Tabel V menunjukkan golongan dan jenis obat yang diperoleh pasien selama dirawat di rumah sakit.

Tabel V. Golongan dan jenis obat yang digunakan pasien skizofrenia di RS Ghrasia periode tahun 2006-2007

No.	Golongan Obat	Jml	%	Jenis Obat	Dosis
1.	Antidepresan	2	2	Fluoksetin	1 x 2 mg
2.	Antipsikosis tipikal (CP)	83	83	Haloperidol	2 x 2,5 mg; 2 x 5 mg; 3 x 5 mg
		94	94	Klorpromazin	1x 25 mg; 1 x 50 mg; 2 x 50 mg
		15	15	Trifluoperazin	2 x 25 mg; 2 x 100 mg 2 x 5 mg; 2 x 2,5 mg; 3 x 5 mg
3	Antipsikosis atipikal (AP)	6	6	Risperidon	2 x 2 mg; 2 x 1 mg; 1 x 1 mg;
		15	15	Klozapin	3 x 2 mg 1 x 12,5 mg; 2 x 25 mg; 2 x 50 mg
4	Antiparkinson	99	99	Triheksifenidil (THP)	2 x 2 mg; 3 x 2 mg
5	Antiepilepsi	1	1	Sodium	2 x 250 mg
6	Sedatif-hipnotik	2	2	Valproat	2 x 2 mg
				Diazepam	

1. Antipsikosis

Obat antipsikosis pada pengobatan skizofrenia ini kemungkinan digunakan dengan tujuan untuk meredakan emosi dan agregasi, menghilangkan dan mengurangi gangguan jiwa seperti impian dan pikiran khayali (halusinasi), serta menormalkan perilaku yang tidak normal. Obat antipsikosis dapat juga membantu penderita yang menyendiri untuk meningkatkan keikutsertaan mereka dalam pengobatan dan kerjasama dengan dokter atau perawat yang menangani (Tjay dan Rahardja, 2002).

Obat – obat antipsikosis yang banyak digunakan pada pengobatan skizofrenia ini antara lain clozapin, haloperidol, klorpromazin, trifluoperazin, dan risperidone. Karena masalah efek samping semua obat ini, baik pengobatan jangka pendek maupun jangka panjang, dan karena variasi efeknya pada berbagai penderita maka sebaiknya digunakan dengan dosis yang rendah dan menaikkan dosis secara bertahap sampai dicapai efek yang diinginkan. Jika efek ini tidak dapat dicapai tanpa efek samping yang berat, maka dapat dicoba obat lain. Haloperidol memiliki efek samping ekstrapiramidal, bila hal ini terjadi dapat diatasi dengan pemberian tablet triheksifenidil. Dalam penelitian ini ada sebanyak 83 pasien yang diberi haloperidol ini, dan 99 pasien mendapatkan triheksifenidil untuk mengatasi efek samping haloperidol. Sebagian besar pasien pasien memperoleh antipsikosis sebanyak dua macam obat baik kombinasi antara CP sendiri maupun kombinasi antara CP dan AP. Penggunaan kombinasi ini disesuaikan dengan gejala skizofrenia yang dialami pasien.

Typical antipsikosis (CP) merupakan antipsikosis generasi pertama yang memperbaiki gejala positif dari skizofrenia (gaduh gelisah, halusinasi, waham, gangguan proses pikir), namun umumnya tidak memperbaiki gejala negatif (afek atau suasana alam perasaan yang mendatar, menarik diri dan apati atau tidak ada keinginan untuk berbuat).

Atypical antipsikosis (AP) lebih aman dan lebih menguntungkan daripada *typical* antipsikosis karena :

1. Pada dosis terapeutik, sangat minimal menimbulkan gejala ekstrapiramidal dan hiperprolaktinemia (prolaktin menyebabkan tidak haid pada wanita dan timbulnya ginekomastia pada laki – laki).
2. Dapat memperbaiki gejala positif dan negatif dari skizofrenia dan lebih efektif mengobati pasien yang resisten.
3. Sangat sedikit menimbulkan gangguan pada kognitif dan malah mungkin memperbaiki kognitif.
4. Oleh karena itu lebih dapat ditolerir oleh pasien.
5. Perlu diwaspadai kemungkinan menimbulkan peningkatan kadar gula dan peningkatan berat badan (Anonim, 2006).

Jenis antipsikosis yang digunakan telah sesuai dengan standar pelayanan medis yang mencantumkan penggunaan obat golongan ini. Untuk penggunaan antipsikosis lebih dari satu tidak tercantum dalam standar pelayanan medis, sehingga tidak dapat dinilai kesesuaiannya.

2. Antidepresan

Obat antidepresan yang digunakan dalam pengobatan ini adalah fluoksetin sebanyak 2 pasien. Penggunaan obat antidepresan dalam pengobatan skizofrenia di sini dimungkinkan untuk perbaikan pada gejala depresi, di mana antidepresan bekerja dengan cara yang berbeda - beda, yaitu : menghilangkan depresi, memperbaiki *mood*; mengaktifkan psikomotorik (menambah aktivitas); dan atau menekan psikomotorik (mengurangi aktivitas) dan ansioliti (Mutschler, 1991).

3. Antiepilepsi

Penggunaan obat antiepilepsi dalam pengobatan skizofrenia ini dimungkinkan untuk menanggulangi *konvulsi* (kejang klonus hebat) dan berdaya sedatif (meredakan). Pada penggunaan obat antiepilepsi ini didapat peningkatan ambang serangan (Tjay dan Rahardja, 2002).

Jenis – jenis obat antiepilepsi dalam pengobatan skizofrenia ini adalah sodium valproat 1 pasien. Sodium valproat terutama digunakan pada serangan psikomotorik dan *grand – mal*. Untuk serangan campuran, maka senyawa ini dapat bertindak sebagai basis terapeutika. Efek psikotropik senyawa ini ditunjukkan dengan adanya perubahan sikap yang diakibatkan oleh epilepsi. Diazepam merupakan senyawa benzodiazepin, di mana senyawa benzodiazepin terutama berkhasiat untuk *absence* piknoleptik, serangan mioklonik – astatik dan serangan propulsif. Di samping itu senyawa ini digunakan untuk terapi status epileptikus (Mustchler, 1991).

4. Antiparkinson

Penggunaan obat antiparkinson dalam pengobatan skizofrenia ini dimungkinkan untuk menanggulangi parkinsonisme atau gejala ekstrapiramidal yang timbul karena penggunaan psikofarmaka tertentu dalam dosis tinggi (Tjay dan Rahardja, 2002).

Jenis obat antiparkinson yang diberikan dalam pengobatan skizofrenia adalah triheksifenidil. Dari data yang tercantum dalam rekam medik sejumlah 44 pasien mengalami efek samping tremor atau ekstrapiramidal dimana 42 pasien diantaranya mendapatkan CP dan sudah mendapatkan terapi dengan triheksifenidil. Penggunaan obat antiparkinson ini sudah sesuai dengan standar pelayanan medis yang merekomendasikan penggunaan obat antiparkinson untuk mengatasi efek samping dari penggunaan antipsikotika.

Secara teori, AP lebih aman dan menguntungkan daripada CP, tetapi dalam penelitian penggunaan CP lebih banyak digunakan daripada AP. Hal ini dikarenakan :

1. Efek dari CP lebih cepat terjadi daripada AP.
2. Pemberian obat secara injeksi yang tersedia adalah CP.
3. Sebagian besar pasien menggunakan Askeskin di mana untuk Askeskin hanya disediakan obat jenis CP.
4. AP diberikan pada pasien rawat jalan.
5. Efek samping ekstrapiramidal akibat penggunaan CP diatasi dengan pemberian antiparkinson triheksifenidil.

D. KESIMPULAN DAN SARAN

1. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan, maka dapat disimpulkan beberapa hal mengenai pola pengobatan pasien skizofrenia rawat inap di RS Ghrasia Yogyakarta periode tahun 2006-2007 sebagai berikut :

- a. Obat – obat yang digunakan dalam pengobatan skizofrenia ini meliputi antipsikotika, antiepilepsi dan antidepresan. Penggunaan antipsikotika dengan kombinasi baik antar AP maupun antara AP dan CP. CP yang diberikan adalah haloperidol, klorpromazin dan trifluoperazine, sedangkan AP yang diberikan adalah risperidon dan klozapin. CP lebih sering diresepkan daripada AP.
- b. ADE ekstrapiramidal yang tercantum dalam rekam medik dialami oleh 44 pasien , dimana 42 pasien diantaranya mendapatkan CP dan sudah mendapatkan terapi dengan triheksifenidil. Penggunaan obat antiparkinson ini sudah sesuai dengan standar pelayanan medis yang merekomendasikan penggunaan obat antiparkinson untuk mengatasi efek samping dari penggunaan antipsikotika.

2. Saran

- a. Perlunya penelitian lebih lanjut tentang pola pengobatan penderita skizofrenia dengan metode prospektif.
- b. Perlu perbaikan bentuk pencatatan dan pendokumentasian data – data dalam kartu rekam medis, seperti bentuk tulisan yang lebih jelas, penulisan diagnosis yang lebih lengkap, penulisan riwayat pasien lebih lengkap dan data – data yang ada tersimpan dengan baik.

E. DAFTAR PUSTAKA

- American Psychiatric Association, 1997, Practice guidelines for treatment patients with schizophrenia, *Am J Psychiatri*, 154
- Anonim, 2000, *Informatorium Obat Nasional Indonesia*, Bakti Husada, Jakarta, hal 134.
- Anonim, 2005, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, hal 1
- Carpenter et al, 1990, Continous versus targeted targeted medication in schizophrenic outpatients : outcome result, *Am J Psychiatri* ,147
- Csernansky JG, Schuchart EK, 2002, Relapse and rehospitalization rate in patients with schizophrenia, effect of second generation antipsychotic, *CNS Drug*, 16
- Csernansky JG, Mahmoud R, Brenner R, 2002, A comparison between risperidone and haloperidol for the prevention of relapse in patient with schizophrenia, *NE JM*, 346
- Gerlach J (1999) The continuing problem of extrapyramidal symptoms: strategies for avoidance and effective treatment. *J Clin Psychiatry* 60 (Suppl. 23): 20–24
- Goldman, H.H., 2000, *Review of General Psychiatry*, Fifth Edition, the McGraw-Hill Companies, USA, hal. 234
- Jablensky A (2000) Prevalence and incidence of schizophrenia spectrum disorders: implications for prevention. *Aust N Z J Psychiatry* 34 (Supl.): S26–S34; discussion S35–S38
- Moller H J (1993) Neuroleptic treatment of negative symptoms in schizophrenic patients. Efficacy problems and methodological difficulties. *Eur Neuropsychopharmacol* 3: 1–11
- Mutschler, E., 1991, *Dinamika Obat*, Edisi 5, ITB, Bandung, hal. 128 – 143, 260, 410, 489 – 490 dan 508.
- Rice D (1999) The economic impact of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 60: 4–6
- Sadock, B.J., dan Sadock, V.A., 2003, *Kaplan and Sadock's ; Synopsis of Psychiatry, Behavioral Sciences / Clinical Psychiatry*, Ninth Edition, Lippincott Williams & Wilkins, USA, hal. 472.
- Sernyak M J, Leslie D L, Alarcon R D, Losonczy M F, Rosenheck R (2002) Association of diabetes mellitus with use of atypical neuroleptics in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 159: 561–566
- Tjay, T.H, dan Rahardja, K., 2002, *Obat-Obat Penting : Khasiat, Penggunaan, dan Efek-Efek Sampingnya*, Edisi 5, PT Elex Media Komputindo, Jakarta, hal. 246, 295 – 297, 313, 394, 404, 419, 421, 424, 427, 621 – 622, 772 dan 780.
- Weiden P, Olfson M (1995) Cost of relapse in schizophrenia. *Schizophr Bull* 21: 41